

## 高脂肪食がブタ心房筋の電氣的、構造的リモデリングに及ぼす影響

奥村恭男<sup>1)</sup>, 渡邊一郎<sup>1)</sup>, 永嶋孝一<sup>1)</sup>, 真野博明<sup>1)</sup>, 園田和正<sup>1)</sup>, 古川力丈<sup>1)</sup>,  
佐々木直子<sup>1)</sup>, 高橋啓子<sup>1)</sup>, 磯 一貴<sup>1)</sup>, 大久保公恵<sup>1)</sup>, 中井俊子<sup>1)</sup>, 平山篤志<sup>1)</sup>

## Impact of Hyperlipidemia on Atrial Electrical and Structural Remodeling of Atrial Fibrillation

Yasuo OKUMURA<sup>1)</sup>, Ichiro WATANABE<sup>1)</sup>, Koichi NAGASHIMA<sup>1)</sup>, Hiroaki MANO<sup>1)</sup>,  
Kazumasa SONODA<sup>1)</sup>, Rikitake KOGAWA<sup>1)</sup>, Naoko SASAKI<sup>1)</sup>, Keiko TAKAHASHI<sup>1)</sup>,  
Kazuki ISO<sup>1)</sup>, Kimie OHKUBO<sup>1)</sup>, Toshiko NAKAI<sup>1)</sup>, Atsushi HIRAYAMA<sup>1)</sup>

## 要旨

心房細動患者は、メタボリック症候群と関連があると報告されているが、いかに心房筋に影響を与えているか不明である。そこで、高脂肪食を給与したブタを用い、電位生理学的、組織学的検討を行った。ブタ10頭を、生後8週後から高脂肪食を与える5頭と通常食を与える対照群5頭にわけ12週間餌付けし、電気生理学的検査を施行した。各肺静脈での不応期は、脂肪食群は対照群より有意に短縮していた。左心耳からの5秒間の高頻度刺激にてAF持続時間は対照群より脂肪食群で長かった。組織学的検討では、両群間での相違も認めなかった。

以上より、この変化はメタボリック症候群でのAF発症における初期の電気生理学的変化を示している可能性が示唆された。

## 1. はじめに

近年、メタボリック症候群が心房細動 (AF) 発症の危険因子であることが知られている<sup>1,2)</sup>。しかしながら、その正確な機序については明らかではない。そのため本研究は、メタボリック症候群がAF発症に関与する正確な機序を解明するための足掛かりとして、育成期に高脂肪食を給与したブタを用い、AFの誘発性や持続時間を含めた電位生理学的検討、また心臓超音波や心房・肺静脈の解剖学および組織学的検討を行った。

## 2. 対象及び方法

動物実験：ブタ10頭を実験に使用した。生後8週齢から高脂肪食を給与した高脂肪食群5頭と、正常食を給与した対照群5頭とし、12週間飼育した後、電気生理学的検査を施行した。その後心臓を摘出し、心房および肺静脈の組織学的検査を施行した。

## 準備

ミタゾラム0.1mg/kg筋肉注射後5%イソフルランにて全身麻酔とし、耳静脈にルートを取り気管挿管後、1回換気量10ml/kg,20回/分で呼吸としイソフルラン3%にて維持麻酔とした。右外頸静脈より7Fr sheathを挿入し、冠静脈用8極の電極カテーテルを挿入した。右鼠径静脈より、8.5Fr long sheath (Agilis, St. Jude Medical Inc., Minneapolis, MN) を挿入し、左鼠径静脈より8Frの心腔内エコー用の専用sheathを挿入した。左鼠径動脈を確保し、動脈圧をモニタリングした。心腔内エコーにより、左房径、左室駆出率、左室壁厚を測定後、心腔内エコーガイド下に、brockenbrough法により左房ヘカテーテルを配置した。

## 電気生理学的検査

Ensite NavXマッピングシステム (ESI 3000, version 8, St. Jude Medical Inc.) を使用し、多極電極カテーテルを用いて右房、左房の三次元 geometry を

1) 日本大学医学部内科学系循環器内科学分野  
奥村恭男: yasuwo128@hotmail.co.jp

作成した。洞調律中の activation map を作成し、同時に右房、左房の各部位（右心耳、上大静脈—右房接合部、右房側壁、右房中隔、左房中隔、前壁、僧帽弁輪部、左心耳、左房天蓋部、右左上肺静脈、下肺静脈共通幹）における電位波高を記録した。また、基本刺激周期 400～500ms から 10ms ごとに早期刺激を漸減し、各心房部位における心房不応期を測定した。続けて左心耳より 5 秒間の高頻度心房ペーシングを行い、AF の誘発性および持続時間を評価した。AF が持続した場合、AF 中の右房、左房の各部位における CFAE（分裂電位：AF 中に 5 秒間で記録した平均周期が 120ms 以下で興奮する電位部位）の分布を分析した。

#### 組織学的検討

3% イソフルランによる深麻酔下に、KCL40mEq/20ml を静注し安楽死後、心臓を摘出 10% 緩衝ホルマリンで固定後、パラフィンブロックを作製し 4μm で薄切。hematoxylin and eosin 染色（H.E.）を用い右房、左房、肺静脈における線維化や肥大の分布を高脂肪食群、対照群で比較した。

#### 3. 結果

血液生化学的検査では、総コレステロール値（81 [67-88] mg/dl vs. 347 [191-434] mg/dl,  $P=0.0088$ ）、LDL コレステロール値（43 [34-48] mg/dl vs. 276 [115-340] mg/dl,  $P=0.0163$ ）、HDL コレステロール値（30 [29-41] mg/dl vs. 58 [41-74] mg/dl,  $P=0.0278$ ）は、いずれも対照群と比較し、高脂肪食群では有意に増加し、明らかな高脂血症を呈した。中性脂肪値（22 [16-30] mg/dl vs. 17 [14-27] mg/dl,  $P=0.4620$ ）は両群間で差がなかった。対照群、脂肪食群における各種指標の比較を表 1 に示す。体重、血圧、心拍数、平均左房圧、左心房径、左室収縮率を含めた心エコー指標に差を認めなかった。電気生理学的指標においては、両群間で右房、左房、全心房内伝導時間および電位波高に差を認めなかった。左心耳、右心耳における有効不応期は、脂肪食群は対照群に比較し短縮している傾向を認め、特に上大静脈接合部、各肺静脈での不応期は、脂肪食群は対照群より有意に短縮していた。

左心耳からの 5 秒間の高頻度刺激にて AF が全例誘発されたが、持続時間は対照群より脂肪食群で

長かった（22 [3～30] sec vs. 80 [45～1350] sec,  $P=0.0212$ ）。三次元マップ上の洞調律時の電位波高は、右房、左房の各部位、肺静脈では両群に差はなかった。AF が持続しないため対照群では 5 例中 2 例のみしか CFAE マップは作成できなかったが、脂肪食群は全例 AF が長期に持続したため、CFAE マップを作成可能であった。AF 中の CFAE 局在は両群間で相違なく、肺静脈よりむしろ右房本体、左房本体、右心耳、左心耳に集中して分布していた。組織学的検討では、右房本体、左房本体、右心耳、左心耳、肺静脈開口部において、心房筋の線維化、肥大、神経節の増加など有意な所見を認めず、両群間での相違も認めなかった。

#### 4. 考察

本研究では、高脂肪食群は対照群に比較し、肺静脈および上大静脈の不応期が短縮しており、高頻度刺激による AF 誘発後の AF 持続時間が有意に延長していることが明らかとなった。

AF を引き起こす心房の電気生理学的特性の変化は、心房不応期の短縮、心房不応期の刺激頻度依存性の低下、伝導速度の低下で説明され、いずれも心房内の興奮波長（興奮伝導速度×有効不応期）を短縮することで、AF を維持するためのリエントリー形成を助長する。本研究の高脂肪食群での AF 持続時間の延長は、両群で心房内の伝導時間に差がなかったことから、主に肺静脈における不応期の短縮が関与している可能性が考えられる。このような AF を発生・維持させる初期の電気生理学的変化を電氣的リモデリングと呼ぶが、本結果より、肺静脈の電氣的リモデリングは心房のそれより先に進行することが示唆された。この肺静脈の不応期の短縮には、いくつかの機序が考えられる。一つは、心房、肺静脈のストレッチである。高脂肪食群では、有意ではないが体重、血圧、平均左房圧などが高値を呈しており、心房、肺静脈のストレッチを受けやすい背景がある。細胞外ストレッチによって伸展活性化チャネルが開口することで細胞内  $Ca^{2+}$  過負荷が起こる。この細胞内  $Ca^{2+}$  過負荷は、撃発活動や異常自動能を誘発して AF のトリガーを形成するとともに、 $Ca^{2+}$  チャネルの不活化をきたし、有効不応期を短縮させてリエントリーを引き起こす<sup>3)</sup>。もう一つは炎症の関与である。肥満患者では高感度 CRP を

表1 対照群, 脂肪食群における比較

	対照群 (n=5)	脂肪食群 (n=5)	P value
体重 (kg)	70 [67-93]	89 [78-101]	0.3472
収縮期血圧 (mmHg)	120 [94-140]	130 [114-150]	0.3472
拡張期血圧 (mmHg)	70 [58-82]	81 [62-95]	0.3472
心拍数 (回/分)	114 [98-154]	128 [115-147]	0.6015
平均左房圧 (mmHg)	24.5 [21.3-27.8]	34.0 [23.0-41.0]	0.1573
超音波指標			
左房径 (mm)	32 [28-34]	31 [23-34]	0.6631
左室中隔壁厚 (mm)	8.5 [6.5-10.5]	9.5 [6.8-14]	0.5590
左室後壁厚 (mm)	10.0 [8.3-11.8]	11.5 [9.3-13.8]	0.3094
左室駆出率 (%)	66.5 [65.0-66.0]	70.0 [65.3-82.3]	0.2248
左房径 (mm)	32 [28-34]	31 [23-34]	0.6631
左室中隔壁厚 (mm)	8.5 [6.5-10.5]	9.5 [6.8-14]	0.5590
電気生理学的指標			
右房内伝導時間 (ms)	69 [67-73]	62 [51-72]	0.1425
左房内伝導時間 (ms)	57 [45-73]	49 [45-53]	0.2073
全心房内伝導時間 (ms)	84 [76-100]	77 [67-87]	0.1745
有効不応期 (ms)			
上大静脈接合部	<b>180 [170-195]</b>	<b>150 [140-160]</b>	<b>0.0082</b>
右心耳	180 [160-180]	140 [125-160]	0.0517
左心耳	130 [110-135]	140 [130-155]	0.0827
右上肺静脈開口部	<b>160 [150-175]</b>	<b>130 [110-140]</b>	<b>0.0144</b>
左上肺静脈開口部	<b>160 [145-195]</b>	<b>120 [105-135]</b>	<b>0.0119</b>
下肺静脈共通幹	<b>150 [140-175]</b>	<b>130 [115-140]</b>	<b>0.0232</b>
電位波高 (mV)			
上大静脈	0.71 [0.45-2.24]	2.31 [0.96-3.26]	0.3472
上大静脈接合部	2.59 [1.50-2.96]	1.96 [1.30-3.63]	0.6752
右心耳	5.85 [4.56-6.88]	4.94 [2.95-10.08]	0.9168
右房側壁	3.08 [1.86-5.59]	3.36 [2.69-5.67]	0.7540
右房中隔	3.08 [2.07-4.24]	3.45 [1.90-6.76]	0.6015
左房中隔	3.52 [1.95-3.79]	4.44 [3.58-5.55]	0.0758
左心耳	9.79 [6.25-12.04]	10.62 [7.88-16.99]	0.3472
左房後壁	4.06 [2.79-5.29]	4.31 [1.79-5.89]	0.7540
左房天蓋	4.17 [2.54-5.29]	4.42 [3.58-4.87]	0.8345
僧帽弁輪側壁	5.93 [5.12-11.5]	10.1 [8.42-10.64]	0.1172
左上肺静脈開口部	1.66 [1.01-2.70]	2.24 [1.55-4.63]	0.2506
右上肺静脈開口部	2.71 [1.90-3.64]	4.23 [2.61-5.11]	0.1745
下肺静脈共通幹	1.54 [1.08-4.12]	3.67 [1.00-5.32]	0.8340

はじめとした炎症性サイトカインが高値を呈しており、さらに炎症はAF発症に関与していることは広く知られている。従って、高脂肪食ブタでは炎症が亢進していると考えられる。このストレッチや炎症はATIIを上昇させAT1受容体に結合し、Gタンパクを介して細胞内Ca<sup>2+</sup>過負荷を引き起こすと同時に、ATIIはIKsを増加させ、有効不応期を短縮させるとも報告されている<sup>4)</sup>。しかしながら、ブタにおいて血清炎症マーカーは不安定であるため、測定することができなかった。

AFが数週間維持すると電気的リモデリングに引き続いて、心房筋の肥大や線維化、細胞死、心房の拡大といった構造的リモデリングが生じる。この構造的変化は不可逆的に心房内の伝導障害を引き起こし、AFの持続に重要な役割を果たしている。しかしながら本研究では高脂肪食群において、電気生理学的（心房内伝導時間の延長）にも組織学的（心房線維化）にも、構造的リモデリングを認めなかった。また、AF持続時間も比較的短時間であった。したがって、高脂肪食群で見られた電気生理学的変化

は, 心房における電氣的リモデリングの初期段階を反映しているのかもしれない。構造的リモデリングを認めるには, さらに長期にわたる高脂肪食の給与モデルを作成する必要がある可能性がある。

## 5. 結 語

本研究では, 高脂肪食群は対照群に比較し, 肺静脈の不応期は短縮し, またAF誘発後のAF持続期間が有意に延長しており, 心房の電氣的リモデリングを示唆する所見を認めた。しかしながら, 心房の線維化, 肥大などの組織学的リモデリングを示唆する所見は認めなかった。以上より, この変化はメタボリック症候群でのAF発症における初期の電気生理学的変化を示している可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity - results of a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008; 155: 310-315.
- 2) Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, Aizawa Y. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: The nigata preventive medicine study. *Circulation.* 2008; 117: 1255-1260.
- 3) Tavi P, Han C, Weckstrom M. Mechanisms of stretch-induced changes in  $[Ca^{2+}]_i$  in rat atrial myocytes: Role of increased troponin c affinity and stretch-activated ion channels. *Circ Res.* 1998; 83: 1165-1177.
- 4) Zankov DP, Omatsu-Kanbe M, Isono T, Toyoda F, Ding WG, Matsuura H, Horie M. Angiotensin ii potentiates the slow component of delayed rectifier  $K^+$  current via the  $AT_1$  receptor in guinea pig atrial myocytes. *Circulation.* 2006; 113: 1278-1286.